



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Stenner, Frank ; Meisel, Alexander

Abstract: Das Prostatakarzinom stellt die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar und steht an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesfälle. Bereits bei der Diagnosestellung liegt bei 10–20% der Patienten eine Metastasierung vor. Auch wenn mit der radikalen Prostatektomie oder einer primären Radiotherapie sowie Androgendeprivationstherapie hocheffiziente, kurative Behandlungsmöglichkeiten bestehen, so entwickelt ein nicht unerheblicher Teil der Betroffenen ein Krankheitsrezidiv und im Zuge der folgenden Behandlung eine Kastrationsresistenz, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [10]. Nach langer Zeit ohne nennenswerten Fortschritt könnte diese sich aber entscheidend verbessern, da es seit 2010 fünf positive Phase-III-Studien in verschiedenen Krankheitsstadien und -konstellationen gab, die ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben zeigen konnten. So besteht die aktuelle Herausforderung in der Definition eines Behandlungsalgorithmus, der den individuellen Gegebenheiten und Bedürfnissen des Patienten entspricht, um den persönlichen Zugewinn an Lebenszeit und Lebensqualität jedes einzelnen Patienten zu optimieren.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001052>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-71678>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Stenner, Frank; Meisel, Alexander (2012). Neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom. *Praxis*, 101:1143-1151.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001052>

Neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

APC Antigen-präsentierende Zellen differenzieren

Einleitung ((Ü1))

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar und steht an zweiter Stelle der krebisbedingten Todesfälle. Bereits bei der Diagnosestellung liegt bei 10-20% der Patienten eine Metastasierung vor. Auch wenn mit der radikalen Prostatektomie oder einer primären Radiotherapie sowie Androgendeprivationstherapie hocheffiziente, kurative Behandlungsmöglichkeiten bestehen, so entwickelt ein nicht unerheblicher Teil der Betroffenen ein Krankheitsrezidiv und im Zuge der folgenden Behandlung eine Kastrationsresistenz, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. Nach langer Zeit ohne nennenswerten Fortschritt könnte diese sich aber entscheidend verbessern, da es seit 2010 fünf positive Phase-III-Studien in verschiedenen Krankheitsstadien und -konstellationen gab, die ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben zeigen konnten. So besteht die aktuelle Herausforderung aus dem Finden eines Behandlungsalgorithmus, der den individuellen Gegebenheiten und Bedürfnissen des Patienten entspricht, um den persönlichen Zugewinn an Lebenszeit und Lebensqualität jedes einzelnen Patienten zu optimieren.

((hier Tab.1))

Tab. 1: Positive Phase-III-Studien mit signifikant verbessertem Gesamtüberleben



Chemotherapie ((Ü1))

Als erstes Chemotherapeutikum wurde Mitoxantron zugelassen, dass 1999 in einer Phase-III-Studie mit 242 Patienten ein verbessertes PSA-Ansprechen und eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen zeigen konnte. Zudem gelang mit der Kombination von Mitoxantron und Hydrocortison eine effizientere Schmerzkontrolle, vor allem hinsichtlich des Schweregrades im Vergleich mit Hydrocortison allein. Der primäre Studienendpunkt des verbesserten Gesamtüberlebens wurde jedoch nicht erreicht (12,1 vs. 12,6 Monate). Bereits damals wurde die dringende Notwendigkeit neuer Wirkstoffe erkannt.

Erstmals erfüllt wurde diese nachdem 2004 gleich zwei Studien eine Überlebensverlängerung für Docetaxel (Taxotere®) zeigen konnten. In der TAX327-Studie wurden 1006 Chemotherapie-naive Patienten eingeschlossen, die in drei gleich grosse Studienarme randomisiert wurden. Verglichen wurden Docetaxel (3-wöchentlich), Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron. Kombiniert wurden die Zytostatika mit jeweils 10 mg Prednison auf zwei Tagesdosen verteilt. Mit 2,4 Monaten fiel der Überlebensvorteil von 3-wöchentlich appliziertem Docetaxel gegenüber Mitoxantron jedoch sehr moderat aus. Allerdings war es der Gegenbeweis für das Dogma, dass das Prostatakarzinom eine chemoinensitive maligne Erkrankung wäre. Zudem bot Docetaxel auch ein überlegenes progressionsfreies Überleben, ein besseres PSA-Ansprechen und eine effektivere Symptomkontrolle.

Mit Cabazitaxel (Jevtana®) steht heute ein weiteres Taxan zur Verfügung, dass seine Aktivität unter anderem durch eine geringere Affinität zu P-Glykoproteinen (Medikamentenefflux) entwickelt und somit den Chemoresistenzmechanismen der Tumorzellen entgegenwirken kann. Beim Einsatz als Zweitlinientherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom führte Cabazitaxel ebenfalls zu einem signifikanten Überlebensvorteil.

Verglichen mit Mitoxantron zeigte sich in der TROPIC-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 15,1 vs. 12,7 Monaten (HR 0,70, $p < 0,0001$). Bis auf die Schmerzkontrolle wurden auch alle sekundären Endpunkte erfüllt. Neben einem verlängerten PFS von 2,8 vs. 1,4 Monaten (HR 0,74, $p < 0,0001$), erzielte Cabazitaxel auch ein besseres biochemisches (PSA-Abfall: 17,8% vs. 39,2%, $p = 0,0002$) und Tumoransprechen (14,4 vs. 4,4%, $p = 0,0005$).

((hier Abb. 1))

Abb. 1: Angriffspunkte und Zielstrukturen der neuen Wirkstoffe. Basierend auf den neuen Erkenntnissen der Biologie des Prostatakarzinoms wurden spezifisch neue Substanzen entwickelt.

CYP17-Inhibitoren ((Ü2))

Eine neue Klasse von antiandrogen wirkenden Substanzen sind die CYP17A-Inhibitoren. Diese führen zu einer maximalen Absenkung des Serumtestosteronspiegels. Sie blockieren neben der adrenalen auch die mittlerweile und intratumorale Androgenproduktion. Da Tumorwachstum wie wir heute wissen auch nach dem früher als Hormonresistenz bezeichneten Zustand noch besteht, was die CYP17-Inhibitoren bewiesen haben, spricht man heute von einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom. In dieser Situation entfaltet diese Gruppe von Medikamenten noch eine hohe Effizienz, die beispielsweise in der COU-AA-301-Studie zu einem hochsignifikant verlängerten progressionsfreien und einem ebenfalls hochsignifikanten Überlebensvorteil von 14,8 vs. 10,9 Monaten ($p < 0,001$) führte. Hier wurde Abirateron bei Patienten, die bereits eine Chemotherapie mit Taxotere erhalten hatten, gegenüber Placebo getestet.

Eine weitere vielversprechende Substanz dieser Wirkstoffklasse ist TAK-700 (Ortonel), das in zwei grossen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (C21004/C-21005) vor und nach einer Docetaxel-Behandlung getestet wird. TOK-001 besitzt neben seiner CYP17-Aktivität auch eine direkte inhibierende Wirkung auf den Androgenrezeptor, der seine antienzymatische Wirkung noch deutlich verstärken könnte. Dies ist gegenwärtig Gegenstand einer Phase-I/II-Studie (ARMOR).

Androgenrezeptorantagonisten ((Ü2))

MDV 3100 lieferte die neuesten positiven Daten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Die AFFIRM-Studie, die mit knapp 1200 Patienten ebenfalls sehr gross angelegt war, konnte bei Docetaxel-vorbehandelten Männern einen fast fünfmonatigen Überlebensvorteil belegen. Von allen bisher besprochenen neuen Medikamenten wies MDV 3100 die absolut gesehen längste mediane Überlebenszeit (18,4 vs. 13,6 Monate) und den deutlichsten Überlebenszeitgewinn auf.

Immuntherapie ((Ü2))

Zwar ist der Stellenwert der Immuntherapie beim Prostatakarzinom in der Schweiz gegenwärtig noch gering und nur bei genau definierten Patienten indiziert, allerdings könnte sich dies jedoch in den kommenden Jahren ändern. In den USA ist Sipuleucel T[®] bereits zugelassen basierend auf den Daten der IMPACT-Studie. Bei über 500 Patienten mit kastrationsresistentem, aber asymptomatischen Prostatakarzinom zeigte sich durch die Retransfusion von autolog transplantierten PA2024-behandelten mononukleären Zellen, die sich dadurch in Antigen-präsentierende Zellen differenzieren (APCs), eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 21,7 auf 25,8 Monate ($p = 0,03$).

Nachdem PROSTVAC[®] (Vakzinierung mit PSA-exprimierendem Poxvirus und drei costimulatorischen Molekülen) in einer Phase-II-Studie einen noch deutlicheren Überlebensvorteil von 8,5 Monaten aufzeigen konnte, wurde umgehend eine Zulassungsstudie initiiert, deren Resultate noch ausstehen.

Ebenfalls in der klinischen Prüfung befinden sich Ipilimumab (α -CTLA4), das schon beim metastasierten Melanom zugelassen ist, und weitere immunmodulatorische Substanzen, z.B. α -PD-1-Antikörper. Hier muss sich zeigen, ob die nicht unerheblichen Toxizitäten in Form von Autoimmunopathien einen Einsatz rechtfertigen.

Knochengesundheit

Da der grösste Teil der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung ossäre Metastasen entwickelt und es auch meist der erste Ort einer Fernmetastasierung ist, sollte der Knochengesundheit grosse Aufmerksamkeit gewidmet werden. Hinsichtlich der Knochengesundheit gibt es zwei wichtige Aspekte. Einerseits gilt es dem Knochenabbau entgegenzuwirken, den eine Hormonablation zur Folge hat, als auch Frakturen effektiv zu verhindern, sobald ossäre Metastasen vorliegen.

Neben den klassischen Bisphosphonaten steht neuerdings Denosumab in zwei verschiedenen Dosierungen zur Verfügung.

XGEVA® bzw. Denosumab 120 mg, wurde in der Schweiz zur Behandlung solider Tumoren zusammen mit einer antineoplastischen Therapie zugelassen. Speziell beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom führte die monatliche subkutane Applikation von Denosumab im Vergleich zu 4 mg Zoledronsäure zu einer 18-prozentigen Risikoreduktion für skelettbezogene Komplikationen. Zudem konnte die Zeit bis zum ersten Ereignis von 17,1 auf 20,7 Monate verzögert werden ($p=0,008$). Aufgrund der häufiger auftretenden Hyperkalziämien (13% mit Denosumab vs. 6% mit Zoledronsäure, $p<0,001$) wird die Einnahme von Kalzium und Vitamin D3 empfohlen. Kieferosteonekrosen als gefürchtete Nebenwirkung bleiben auch beim Biological Denosumab gegenüber Zometa® ein Problem (2% unter Denosumab vs. 1 % unter Zoledronsäure, $p=0,09$).

Prolia®, 60 mg Denosumab, ist eine Alternative für Patienten, die noch nicht unter einer ossären Metastasierung leiden, aber ein Frakturrisiko durch den oft langjährigen Hormonentzug aufweisen. Prolia wirkt dem Abbau der Knochensubstanz entgegen und reduziert ebenfalls das Risiko von skelettbedingten Vorfällen bei dieser Patientenpopulation. Verglichen mit Placebo reduzierte die halbjährliche subkutane Injektion das Risiko um 18%. Seit vielen Jahren werden Radionuklide bei symptomatischen Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom in der Supportion eingesetzt. Rhenium und Samarium beispielsweise, Progressions- oder Überlebensvorteile konnten für diese Substanzen nie gezeigt werden. Hier hat die Anwendung von Alpharadin in der ALSYMPCA-Studie nicht nur zu einer deutlichen Linderung von Knochenschmerzen, sondern auch zu einem signifikanten Überlebensvorteil (14,0 vs. 11,2 Monate, $p=0,0022$) geführt. Das der Überlebensvorteil nicht grösser als drei Monate ausfiel, liegt nach Spekulation der Investigatoren, an der Entblindung nach einer Interimsanalyse, nach der auch den Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit Alpharadin zugänglich gemacht wurde. Positiv hervorzuheben ist auch die gute Verträglichkeit von Radium-223-chlorid. Nach dem direkten Einbau in die Knochensubstanz (osteoplastische Metastasen) werden α -Teilchen mit einem Radius von lediglich zwei bis zehn Zelldurchmessern emittiert. Die Grösse der Heliumkerne bedingt deren hohe strahlenbiologische Wirksamkeit auf die Tumorzellen in der Umgebung, während das gesunde Knochenmark geschont wird.

Zusammenfassung und Ausblick ((Ü1))

Nachdem es bis vor knapp einem Jahrzehnt nur ungenügend wirksame Medikamente gab und das Dogma galt, das Prostatakarzinom sei eine chemotherapieresistente Erkrankung, so kann man dem Patienten heute eine Vielzahl therapeutischer Optionen anbieten. Derzeit ist meist noch die Voraussetzung, dass der Patient bereits eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten hat, aber auch diese Limitation wird voraussichtlich bald ändern, da gegenwärtig alle besprochenen Substanzen auch in der Erstlinienbehandlung getestet werden.

Die Wahl der Therapeutika richtet sich heute nach praktischen Gegebenheiten wie den Komorbiditäten, den Präferenzen wie auch dem Metastasierungsmuster des Patienten. Aber auch Aspekte wie die Verträglichkeit der vorangegangenen Docetaxel-Applikationen oder der Akzeptanz einer Alopezie können wichtige Entscheidungskriterien sein.

Die Entdeckung spezifischer Translokationen/Mutationen, wie TMPRSS2-ERG oder PTEN haben gegenwärtig nur prognostischen Charakter. Ähnlich wie bei anderen onkologischen Erkrankungen ist es jedoch wahrscheinlich, dass neue prädiktive Biomarker auch beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zu einer Individualisierung der Therapie führen.

((hier Abb. 2))

Abb. 2: Vorgeschlagener Behandlungsalgorithmus für das kastrationsresistente Prostatakarzinom 2012.

Fallbericht zu neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom



Anamnese des Patienten ((Ü1))

Der Patient wurde vom Hausarzt zugewiesen nachdem er seit mehreren Wochen unter chronischem Reizhusten litt. Schlafen konnte der 78-jährige Herr nur noch mit Antitussiva. Hinweise für einen Infekt wie Auswurf, Fieber oder eine Leukozytose bestanden nicht. Bereits beim Hausarzt wurde eine Bildgebung veranlasst, die mehrere supekte mediastinale Raumforderungen zeigte. Da der Patient bereits durch einen niedergelassenen Urologen wegen eines Prostatakarzinoms behandelt wurde und vor neun Jahren ein Sigmakarzinom reseziert wurde sowie eine positive Raucheranamnese vorlag, erfolgte die Zuweisung in die Onkologie.

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Vor Einleitung einer Behandlung war es wichtig, die Diagnose genau zu sichern. Neben einem Rezidiv des vorbekannten Sigmakarzinoms, eines primären Lungenkarzinoms und einer fortschreitenden Metastasierung des Prostatakarzinoms wäre differenzialdiagnostisch auch ein Lymphom möglich gewesen. Eine infektiöse Genese war aufgrund der Präsentation des Patienten nicht am wahrscheinlichsten, aber neben einer Sarkoidose nicht völlig ausgeschlossen.



Befunde des Patienten ((Ü1))

Status ((Ü3))

Klinisch auffällige Befunde fanden sich praktisch nicht. Insbesondere bestanden keine pulmonalen Nebengeräusche bei sonst normalem, vesikulärem Atemgeräusch. Kein Stridor, keine Klopfeschalldämpfung, kein Stimmfremitus. Bei normotonomem Blutdruck, normofrequentem Herzrhythmus liessen sich neben den normalen Herztönen keine Herzgeräusche auskultieren. Zervikal, supraklavikulär, axillär und inguinal war keine Lymphadenopathie palpabel. Bis auf ein stark ausladendes Abdomen bei insgesamt adipösem Patienten blieb auch die Untersuchung des Bauches unauffällig. Die rektal-digitale Examination zeigte ebenfalls einen blanden Befund. Schmerzen im Skelett liessen sich weder durch Thorax- oder Rippenkompression auslösen.

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Aufgrund der Vorgeschichte des Patienten wurde neben einer ausführlichen Laboruntersuchung mit Tumormarkern auch die Indikation für eine Bronchoskopie inklusive Punktion gestellt. Zudem wurde eine Computertomographie Thorax/Abdomen zur Komplettierung des Stagings durchgeführt.

Aktuelle Therapie ((Ü3))

Bicalutamid 150 mg	1-0-0
Leuprorelin	3-Monats-Depot
Losartan/HCT 100/25 mg	1-0-0
Logroton® retard	1-0-0
Felodipin 10 mg	0-0-1

Hinsichtlich der Medikamente sollte bei chronischem Husten auch immer die Einnahme von ACE-Hemmern geprüft und ggf. umgestellt werden.

Litozin® Kps.	4-0-0		
Metamucil®	0-0-1		
Codein 30 mg	bis 4xtäglich		
Routinelabor ((Ü3))			
Natrium	141 mmol/l	(Norm 136-145)	
Kalium	3,6 mmol/l	(Norm 3,3-4,5)	
Harnstoff	7,9 mmol/l	(Norm 2,86-8,21)	
Kreatinin	111 µmol/l	↑ (Norm 62-106)	
LDH	355 U/l	(Norm 240-480)	
AST	28 U/l	(Norm <50)	
ALT	21 U/l	(Norm 10-50)	
GGT	35 U/l	(Norm 8-61)	
AP	112 U/l	(Norm 40-129)	
CRP	44 mg/l	↑↑ (Norm <5)	
Weitere Befunde ((Ü3))			
Im CT zeigten sich multiple mediastinale, peribronchiale und intrapulmonale Herde und eine Lymphangiosis carcinomatosa. Da eine Bronchoskopie letztlich normale endobronchiale Verhältnisse zeigte, kein Erreger nachgewiesen werden konnte und die Spülzytologie keine eindeutige Diagnose erbrachte, wurde eine Mediastinoskopie durchgeführt. In den entnommenen Lymphknoten konnte ein Adenokarzinom nachgewiesen werden. Die Immunhistochemie zeigte ein positives Färbemuster für PSA bei gleichzeitiger Negativität für CDX-2 und TTF-1.			Das deutlich erhöhte CRP sollte bei der Tatsache, dass bei dem Patienten ein metastasiertes Tumorleiden vorliegt, mit Vorsicht betrachtet werden und deutet hier nicht unbedingt auf eine infektiöse Genese der Erkrankung hin.
Erweitertes Labor ((Ü3))			
PSA	102 µg/l	↑↑↑ (<2,5)	
CEA	4,3 KU/l	(<5)	
			Ein eindeutiger Nachweis der Tumorentität ist bei dem Patienten von entscheidender Bedeutung, da Therapieentscheidungen völlig unterschiedlich sind.
			Auch die Tumormarkerkonstellation ist suggestiv für das Vorliegen eines pulmonal und mediastinal metastasierendes Prostatakarzinoms. Besonders die Tatsache dass keine ossären Metastasen vorliegen, lassen vermuten, dass der erhöhte PSA-Wert durch die intrathorakalen Raumforderungen bedingt ist.



Therapie des Patienten

Da der Patient unter einem nicht unerheblichen Leidensdruck stand, war ein rasches Ansprechen das wichtigste Kriterium bei der Therapieauswahl. Daher ist Docetaxel in der Erstlinientherapie erste Wahl. Wir haben uns somit für diese Behandlung entschieden. Für Chemotherapie-naive Patienten existiert heute noch keine zugelassene Alternative ausserhalb von Studien.

Sechs Zyklen in dreiwöchigen Abständen konnten problemlos appliziert werden, ohne relevante Nebenwirkungen. Der Reizhusten löste sich bereits nach zwei Therapien, was neben der Tumorregredienz sicher auch mit der

kontinuierlichen Steroidgabe zusammenhängt.

Die einzige Nebenwirkung war eine Flüssigkeitsretention, die sich durch periphere Ödeme äusserte, aber unter einer Diuretika-Behandlung komplett verschwand. Hinsichtlich des Prostatakarzinoms ist der Patient seit mehreren Monaten stabil bei einem PSA-Wert von 23,40 µg/l. Bei einem Progress kämen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt die im Algorithmus gezeigten Optionen (erneut Gabe von Docetaxel, falls der Progress nach mehr als sechs Monaten auftritt, Cabazitaxel oder Abirateron) infrage.

((hier Abb. 3))

Abb. 3: Kontrastmittel-CT. **A)** Mediastinale Lymphknotenmetastasen vor und **C)** nach einer Docetaxel-Behandlung. **B)** und **C)** Intrapulmonale Läsionen im Verlauf der Therapie. **E)** Knochenmetastasen bestanden zu keinen Zeitpunkt.

Fragen zu neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Frage 1

Welche der genannten Zytostatika führten zu einem verbesserten Gesamtüberleben? (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten))

- a) Mitoxantron
- b) Docetaxel
- c) Cabazitaxel
- d) Paclitaxel
- e) Carboplatin

Frage 2

Auf welche Art von Metastasen wirkt Alpharadin primär? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Hepatische
- b) Pulmonale
- c) Lymphatische
- d) Ossäre
- e) ZNS

Frage 3

Wieviel Prozent der Patienten weisen bereits bei der Erstdiagnose eine Metastasierung auf?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) 10-20%
- b) 20-30%
- c) 40-50%
- d) 60-70%
- e) 80-90%

Frage 4

Welche der Substanzen hemmen die Testosteron-Biosynthese? (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Abirateron
- b) MDV 3100
- c) Bicalutamid
- d) GnRH-Analoga
- e) Ortonel

Frage 5

Welche Aussagen sind richtig? (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Denosumab verringert das Risiko skelettbedingter Komplikationen um 18% in einer Dosierung von 120 mg monatlich.
- b) MDV3100 ist ein Androgenrezeptor-Antagonist.
- c) Zoledronsäure verursacht signifikant mehr Kieferosteonekrosen als Denosumab.
- d) Cabazitaxel besitzt ein deutlich höheres schmerzlinderndes Potenzial als Mitoxantron.
- e) Immuntherapie haben keinen Stellenwert beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

Autoren

Medizinbereich Innere Medizin-Onkologie, Klinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich¹; Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel²

¹Dr. med. Alexander Meisel, ²PD Dr. med. Frank Stenner

Korrespondenzadresse

*PD Dr. med. Frank Stenner
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel*

((Autor: Bitte E-mail angeben))

Bibliographie ((Autor: bitte Referenzen im Text jeweils mit [...] angeben))

1. Yap TA, Zivi A, Omlin A, de Bono JS: The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 597-610.
2. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al.: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005.

4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520.
6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422.
7. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, et al.: Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099-1105.
8. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39-46.
9. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-755.
10. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-2513.
11. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Demkow T, et al.: Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride (Alpharadin), a first-in-class alpha-pharmaceutical: Results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: (suppl 5; abstr 8)
12. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al.: Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* 2012; 30: (suppl 5; abstr LBA1)

Antworten zu den Fragen zu neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Frage 1

Richtig sind die Antworten b) und c). ((Autor: Lösungen kontrollieren))

Für Docetaxel konnte in der TAX327-Studie und für Cabazitaxel in der TROPIC-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (siehe Tab. 1, Praxis 2012; Nr. 18). Mitoxantron führt nur zu einer Symptomlinderung. Carboplatin und Taxol haben keinen Stellenwert beim Prostatakarzinom.

Frage 2

Richtig ist Antwort d). ((Autor: Lösung kontrollieren))

Alpharadin wird in den Knochen und in besonders hohem Masse in die osteoplastischen Metastasen eingebaut, weshalb es praktisch ausschliesslich auf ossäre Metastasen wirkt.

Frage 3

Richtig ist Antwort a). ((Autor: Lösung kontrollieren))

Ca. 10-20% weisen bei der Erstdiagnose bereits Metastasen auf. Oft verursachen diese die Krankheitssymptome und führen sogar zur Diagnose. Das PSA-Screening, das diesen Umstand ändern könnte, wird noch kontrovers diskutiert, konnte aber in einer grossen europäischen Studie eine Senkung des Mortalitätsrisikos zeigen.

Frage 4

Richtig sind die Antworten a) d) und e). ((Autor: Lösungen kontrollieren))

GnRH-Analoga sowie Ortonel und Abirateron als CYP17-Inhibitoren unterdrücken die Testosteron-Synthese und bewirken eine funktionelle Kastration.

Frage 5

Richtig sind die Antworten a) und b).

Denosumab verursacht numerisch mehr Kieferosteonekrosen. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Da einer der sekundären Endpunkte, die Schmerzreduktion, der TROPIC-Studie, die Cabazitaxel mit Mitoxantron verglich, nicht erreicht wurde, muss die Antwort D als falsch gelten. Auch wenn noch keine der immunotherapeutischen Verfahren in der Schweiz zugelassen und verfügbar sind, werden diese sicher eine relevante Rolle spielen. Gerade asymptomatische Patienten könnten in Zukunft durch Immuntherapien einen erheblichen Nutzen haben.